ACCADEMIA REALE DELLE SCIENZE DI TORINO
(Anno 1902-1903)

LA FISIOLOGIA DELL'APNEA STUDIATA NELL'UOMO

MEMORIA

DEL SOCIO
ANGELO MOSSO



TORINO
CARLO CLAUSEN
Libraio della R. Accademia delle Scienze
1903

ACCADEMIA REALE DELLE SCIENZE DI TORINO
(Anno 1902-1903)

LA FISIOLOGIA DELL'APNEA

STUDIATA NELL'UOMO

MEMORIA

DEL SOCIO

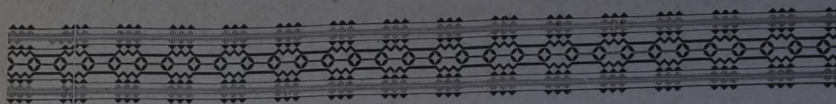
ANGELO MOSSO



TORINO
CARLO CLAUSEN
Libraio della R. Accademia delle Scienze
1903

Estr. dalle *Memorie della Reale Accademia delle Scienze di Torino,*
SERIE II, TOM. LIII.
Appr. nell'adunanza del 26 Aprile 1903.

TORINO — Stabilimento Tipografico VINCENZO BONA.



§ 1.

Le variazioni personali nella produzione dell'apnea.

La presente memoria è un tentativo per studiare l'apnea sull'uomo. Le esperienze fatte sopra noi stessi hanno il vantaggio che oltre al tracciato dei movimenti, uno sente cosa succede dentro di sè. È stato nelle esperienze fatte sopra me stesso che mi accorsi essere la funzione del ritmo una cosa indipendente da quella della forza dei movimenti respiratorî.

Il tracciato 1 fu scritto con un pneumografo doppio applicato sopra le mammelle e stretto bene intorno al torace (1): mi ero proposto di produrre l'apnea mentre ero coricato orizzontalmente, e di respirare subito appena che, dopo finite le dieci inspirazioni profonde, venisse un impulso interno. Ero pronto a respirare al minimo cenno di un bisogno che si svolgesse spontaneamente senza partecipazione della volontà, avendo per parte mia solo il desiderio di dargli sfogo quando si presentasse: ma trascorsero 38 secondi (come si vede sotto nel tracciato del tempo scritto ogni 2 secondi) prima che questo impulso venisse, e quando comparve, le respirazioni erano più forti del normale. Ritornerò in seguito su questo argomento mostrando come in altre persone possa dopo l'apnea diminuire la forza dei movimenti respiratorî. Questo è un altro tipo di apnea, nel quale si forma dopo il riposo una scala ascendente di inspirazioni successivamente più forti, mentre in me sono decrescenti le respirazioni che faccio dopo l'apnea. In questo tracciato si vede pure che la tonicità del torace diminuisce durante l'apnea, così che il torace prende una posizione espiratoria più pronunziata che non avesse prima. Questa diminuzione della tonicità per effetto del-

(1) In tutte le esperienze contenute in questa memoria adoperai il pneumografo doppio quale trovasi nel catalogo del meccanico Verdin, di Parigi, figura 22.

l'apnea è molto più notevole nel diaframma e può considerarsi come un fatto costante. Finita l'apnea, nel tracciato 1, occorrono circa 8 respirazioni perchè si ristabilisca la tonicità primitiva.

Sapendo che si può trattenere volontariamente il respiro, sembra a primo aspetto che tali ricerche non debbano dare risultati sicuri: ma basta fare una sola, e meglio parecchie inspirazioni profonde, per sentire che il respiro cessa spontaneamente per un tempo molto più lungo di quanto non possa farsi colla inibizione volontaria, e si prova una minore molestia, anzi nessuna mentre dura l'apnea. Le esperienze procedono del resto con tale regolarità che scrivendo il respiro uno s'accorge dalla costanza

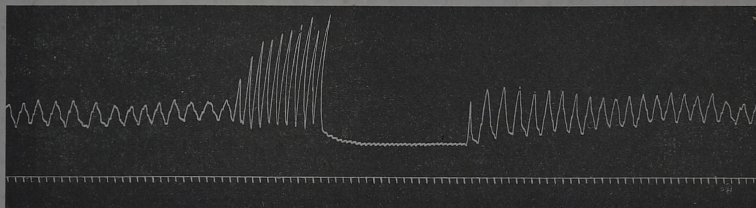


Fig. 1.

dei risultati che non entra una perturbazione dovuta all'elemento incostante della volontà.

Negli animali l'apnea si produce artificialmente dilatando i polmoni per mezzo di un soffietto, nell'uomo le inspirazioni profonde sono fatte volontariamente. Questa è una differenza che merita di essere esaminata subito. Generalmente si crede che non esista la fatica nei muscoli della respirazione, ma ho già pubblicato i tracciati dai quali si vede che anche dai muscoli respiratori si può ottenere una curva della fatica simile a quella che si ottiene nei muscoli delle estremità per mezzo dell'ergografo (1). Basta fare 15 o 20 inspirazioni profonde l'una dopo l'altra con un ritmo più frequente del normale per conoscere gli effetti della fatica respiratoria.

Nelle esperienze sulla apnea non è tanto la diminuzione successiva nella forza delle inspirazioni profonde che dobbiamo prendere in considerazione quanto il fatto centrale della fatica che tende ad abbreviare il periodo di riposo dell'apnea se si prolungano per un tempo troppo lungo le inspirazioni profonde. Per dare un esempio del rapporto che passa fra il numero delle inspirazioni profonde e la durata dell'apnea riferisco una esperienza fatta sopra di me. Dopo il numero delle inspirazioni profonde è scritto il tempo in secondi che ha durato l'apnea. Fra una esperienza e l'altra intercedono 3 minuti.

$$1 = 18' \quad 3 = 22'' \quad 6 = 24'' \quad 9 = 22'' \quad 12 = 18'' \quad 15 = 18''.$$

Il massimo effetto l'ottenni facendo 6 inspirazioni profonde, e dopo il tempo dell'apnea diminuiva, sebbene io sentissi una leggera vertigine per i mutamenti suc-

(1) A. Mosso, *Fisiologia dell'uomo sulle Alpi*, 1898, p. 34.

ceduti nella circolazione del sangue. Sopra di me bastavano dunque 6 inspirazioni profonde per produrre la durata massima dell'apnea. Ma questo vale solo per questo giorno. Infatti nel primo tracciato si vede che per dieci inspirazioni l'apnea fu molto più lunga e durò 38″. Per evitare la complicazione della fatica respiratoria, mi limitai nel maggior numero delle esperienze a produrre l'apnea con un numero minore di inspirazioni.

Comincierò colle esperienze eseguite facendo una sola inspirazione profonda. Occorre a tale scopo di lasciare libero il respiro e respirare tranquillamente secondo gli impulsi automatici senza cercare di dominarli, rimanendo il più che sia possibile distratti. Le esperienze fatte stando in piedi non riescono bene, perchè presto uno si affatica; anche da seduti non sono sempre paragonabili i tracciati, perchè gli organi dell'addome possono modificare i movimenti del diaframma; da coricati non si è sempre comodi a cagione della posizione del capo e del peso del corpo che preme orizzontalmente, e perchè sono diverse le curve della colonna vertebrale nelle inspirazioni profonde. Per evitare tali inconvenienti ho preferito di fare queste esperienze appoggiandomi ad un piano inclinato in modo che il mio corpo faceva un angolo di 45° colla verticale: a tale scopo serve comodamente la bilancia a tavola costrutta dal meccanico Corino per studiare i mutamenti della circolazione; ma qualunque tavola larga, ricoperta da una materassa, può servire a tale scopo. Più che tutto occorre in queste esperienze di rimanere tranquilli, e questo l'ottenevo, lavorando solo in una stanza coll'aiuto di un assistente e cercando di mantenermi distratto, senza che però la distrazione fosse troppo completa. I movimenti del respiro tanto per il ritmo come per la forza procedono in tali condizioni con grande regolarità.

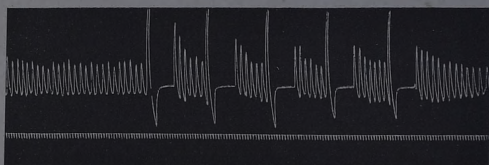


Fig. 2.

Il tracciato 2 rappresenta una serie di inspirazioni profonde fatte da me al mattino, mentre sto poggiato contro il letto a 45°. Il pneumografo doppio è messo intorno al torace, all'altezza delle mammelle, ed oltre che dalla cinghia è tenuto in tale posizione da un nastro che passa intorno al collo. Ad ogni inspirazione profonda succede una pausa apnoica di circa 20″; verso il fine della medesima sento che il cuore batte più forte, come succede in me nel leggero grado di asfissia, quando si ferma il respiro. Le inspirazioni che compaiono dopo finita l'apnea sono più profonde che non siano le normali e vanno rapidamente decrescendo. Ad ogni 45″ un assistente mi avverte che devo fare una nuova inspirazione profonda. Il tempo è segnato ogni 2 secondi. Dopo la pausa apnoica solo la forza delle inspirazioni cambia e va decrescendo: il ritmo è quello primitivo. Nell'ultima parte si vede il tempo che occorre perchè le inspirazioni diventino normali.

Il tracciato 3 è una esperienza eguale fatta sopra me stesso, scritta con velocità maggiore del cilindro. Anche qui il tempo come in tutti i tracciati successivi è segnato ogni 2 secondi e per brevità non ripeterò più tale avvertimento. L'ultima apnea invece di durare 20″, durò solo 14″. Questo esempio indica l'errore massimo che si produce in me quando faccio una serie di inspirazioni profonde egualmente forti.


Fig. 3.

Tale errore non può recare una perturbazione, perchè nella discussione che farò dell'apnea non occorre tenere calcolo di simili differenze. Qualche volta le variazioni dipendono da ciò che le inspirazioni che generano l'apnea non furono fatte egualmente profonde. Per economia ho tagliato la parte superiore della curva e quindi il lettore non può più giudicare di queste differenze; sarebbe stato uno spazio troppo grande di sfondo nero, e ho creduto meglio sopprimerlo nei tracciati per poterne riprodurre un numero maggiore. Ma i tracciati delle inspirazioni saranno dati per intero anche in altezza, quando sarà indispensabile di mostrare che le inspirazioni profonde erano egualmente forti in una serie dove sianvi dei raffronti importanti.

Ripetendo queste esperienze e vedendo che il respiro dopo l'apnea si rinforza senza che uno cerchi di trattenerlo, e sentendo che il cuore batte più forte verso il fine dell'apnea, subito si pensa che succederà in noi quanto Gad aveva osservato sul coniglio (1). Levando lo sterno senza aprire la pleura e facendo la respirazione artificiale egli vide che l'orecchietta destra del cuore aveva il suo colore venoso ed era invece più rossa e quasi di colore scarlatto la sinistra: prodotta l'apnea, Gad vide che i movimenti del respiro incominciavano solamente quando l'orecchietta sinistra era diventata notevolmente più scura che in condizioni normali. Questo prova secondo Gad che per mezzo delle manipolazioni del respiro artificiale si è diminuita la eccitabilità del centro respiratorio.

L'aumento della forza delle respirazioni che osservasi nel mio tracciato dopo l'apnea può sembrare a primo aspetto che dipenda dall'arresto volontario del respiro: ma il fenomeno è più complesso, esso corrisponde ad un mutamento della eccitabilità del centro respiratorio il quale vedesi anche negli animali profondamente addormentati quando si produce l'apnea per mezzo della respirazione artificiale.

Nel tracciato 4 si scrive il respiro di un coniglio del peso di 1700 grammi, leggermente addormentato colla iniezione di un grammo di cloralio nell'addome. La trachea aveva un tubo a T il quale da una parte era libero e serviva al passaggio dell'aria, dall'altra era in comunicazione con un timpano di Marey che scriveva sul

(1) J. Gad und Heymans, *Kurzes Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, 1892, p. 414.

cilindro rotante: il tempo è segnato in secondi. La respirazione artificiale si fa per mezzo di un soffietto: durante la medesima si ferma il cilindro e si chiude, comprimendo il tubo di gomma, il passaggio dell'aria nel timpano a leva di Marey. La prima volta si fanno 12 respirazioni; la seconda 15; la terza 18. A queste piccole differenze nel numero delle respirazioni da 12 a 15 a 18 corrisponde un aumento crescente nella intensità e nella durata dell'apnea.

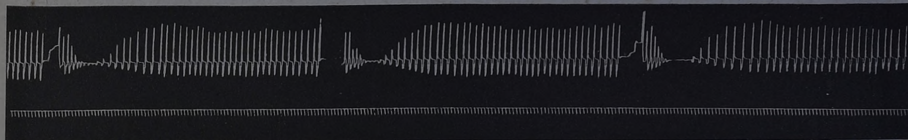


Fig. 4.

Quando ricomincia il respiro le prime inspirazioni sono deboli e vanno successivamente crescendo. Sorpassano anche qui l'altezza della respirazione normale e dopo decrescono. Nel ritmo succede dopo l'apnea un leggero rallentamento e quindi cresce la frequenza nelle respirazioni successive.

L'interpretazione più semplice di questi tracciati è che essi rappresentino una azione diminuita del centro respiratorio, il quale riprendendo a funzionare dopo la pausa, trova una quantità di anidride carbonica nel sangue maggiore del normale, come dimostrò Gad nel coniglio.

Vi sono delle persone che non riescono a produrre l'apnea con una semplice inspirazione profonda in nessuna epoca del giorno, mentre altre riescono al mattino e non nel pomeriggio, a digiuno e non dopo aver mangiato. Qui appare subito una prima differenza colle ricerche fatte dal Lœvy, il quale trovò che la eccitabilità del centro respiratorio non varia, mentre invece vedremo in una prossima memoria che essa è variabilissima nell'uomo: ma costante per determinate condizioni.

Le persone da me studiate trovai che possono dividersi in tre gruppi:

1° quelle in cui è difficile produrre l'apnea; nelle quali poche respirazioni, cioè quattro o cinque, per quanto siano profonde e rapide l'una dopo l'altra, non bastano per dare un arresto del respiro;

2° quelle nelle quali si riesce con una inspirazione profonda a produrre l'apnea, ma non sempre, cosicchè di regola occorre farne parecchie;

3° quelle nelle quali si ottiene l'apnea con una sola inspirazione profonda.

Al primo gruppo appartengono generalmente le persone giovani fino oltre i 20 anni. Nel secondo stanno comunemente le persone fino ai 50. Nell'altro (ed anche qui la cosa non può affermarsi in modo assoluto) le persone di un'età più avanzata.

Per brevità non riproduco alcun tracciato delle persone del primo gruppo che diedero risultati negativi; e comincierò con quelle del secondo gruppo. Fra queste ho studiato bene l'inserviente del mio laboratorio, Giorgio Mondo, di anni 44, che da oltre 22 anni mi serve per gli studî sulla respirazione. In lui una sola respirazione non basta generalmente a produrre l'apnea, e questo succede specialmente nel pomeriggio quando è un po' eccitato per il lavoro e le occupazioni sue e dopo che ha mangiato. Al mattino a digiuno, o alla sera e nel pomeriggio, quando stando co-

ricato viene preso dalla sonnolenza, è più facile che si produca l'apnea per una sola inspirazione profonda come si vede nella fig. 5.

Mentre nei miei tracciati la scala delle inspirazioni dopo l'apnea è decrescente, cioè finita l'apnea comincia una serie di inspirazioni più forti del normale le quali

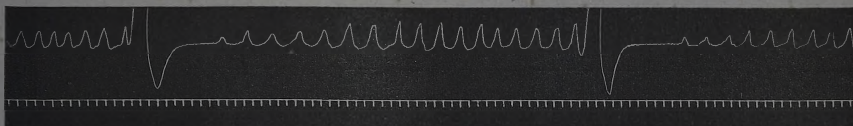


Fig. 5.

formano una scala decrescente, qui come in altre persone, e come nel tracciato 4 del coniglio, la scala è crescente: cioè le respirazioni incominciano coll'essere deboli e gradatamente si rinforzano.

Dimostrerò meglio in un prossimo lavoro come la funzione del ritmo e della forza della respirazione siano due funzioni distinte del centro respiratorio e studierò quali siano i fattori che le modificano. Per ora basta supporre che in questo caso la funzione del ritmo divenga attiva prima di quella che accresce la forza delle inspirazioni; mentre invece sopra di me si desta meno presto la funzione del ritmo e diviene solo attiva quando l'altro meccanesimo dal quale dipende la forza delle inspirazioni ha già ripreso tutta la sua attività. In alcune persone l'apnea non si manifesta come un arresto del respiro, ma si produce solo un rallentamento considerevole del ritmo. Esaminerò questi casi in una prossima memoria sull'azione dell'aria rarefatta.

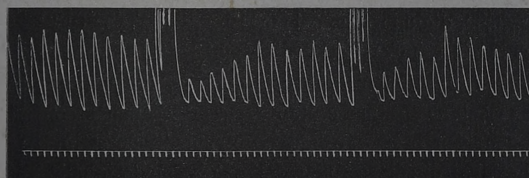


Fig. 6.

Il tracciato 6 venne scritto dal Dott. Alberto Aggazzotti, di anni 25, nelle ore del pomeriggio in condizioni analoghe alle precedenti: cioè stando appoggiato al piano inclinato a 45°. Anche in lui si produce in modo costante una serie di inspirazioni crescenti. Invece di una sola il Dott. Aggazzotti faceva quattro inspirazioni profonde e molto rapide l'una dopo l'altra. Ciò malgrado il respiro non si arrestava, e l'apnea si manifesta solo con una diminuzione nella forza delle inspirazioni che vanno dopo gradatamente rinforzandosi, essendovi nel principio un leggiero aumento nella frequenza del respiro.

§ 2.

La diminuzione di eccitabilità del centro respiratorio nell'apnea.

Il tempo che dura l'apnea e il numero delle inspirazioni che bisogna fare per produrla sono estremamente variabili e dipendono dallo stato di eccitabilità del centro

respiratorio. I mutamenti che si producono nei gas del sangue per la ventilazione maggiore o minore nei polmoni, si rendono evidenti solo in quanto essi riescono a modificare la eccitabilità del centro respiratorio per produrre una sospensione dei moti del respiro; essi sono il mezzo per agire sul centro respiratorio, ma non sono essi i fattori preponderanti.

Per vedere come si spengano i movimenti del respiro nell'apnea occorre prendere un animale che abbia una eccitabilità forte del centro respiratorio come si vede nel tracciato 7.

È un cane del peso di 9 Kg., il quale fu avvelenato col curare, esso ha i vaghi intatti e tutti i muscoli sono paralizzati eccetto il diaframma che si contrae con forza e basta a mantenere la respirazione. Faccio la respirazione artificiale per mezzo di un soffietto messo in comunicazione colla trachea. La respirazione artificiale non fa scomparire subito le respirazioni normali e queste vanno lentamente decrescendo fino a che cessano. Sospesa la respirazione artificiale l'apnea dura poco. Il tempo è scritto ogni 2 secondi.



Fig. 7.

Ripeto nuovamente la respirazione artificiale e questa volta invece di 9 il cane eseguisce spontaneamente solo 4 respirazioni decrescenti. Ripeto una terza volta la respirazione artificiale e succedono solo 3 inspirazioni spontanee.

In questo tracciato nel quale sono scritte contemporaneamente le inspirazioni naturali e quelle artificiali, si vede come va diminuendo l'eccitabilità del centro respiratorio fino alla produzione dell'apnea. La frequenza del ritmo dopo l'apnea è minore, ed è anche minore l'altezza delle inspirazioni: e nelle tre volte che si produsse l'apnea fu necessario un numero decrescente di inspirazioni artificiali per arrestare i moti spontanei della respirazione.

Nel diaframma diventarono più evidenti e più forti le ondulazioni della tonicità muscolare: e di questo fenomeno parlerò in un prossimo lavoro.

Per mostrare che i gas del sangue non hanno un'importanza decisiva nella produzione dell'apnea, ma che questa può ottenersi più o meno rapidamente, più completa o meno, secondo lo stato di eccitabilità del centro respiratorio, si può fare la seguente esperienza.

Ad un cane amministrai due grammi di cloralio nella vena giugulare e quando era profondamente tranquillo gli feci la tracheotomia e vidi che sei inspirazioni profonde producevano regolarmente un arresto del respiro di circa 20″. Lasciato l'animale tranquillo, dopo un'ora era cessata l'azione del cloralio e l'animale si era bene svegliato; il medesimo numero di inspirazioni fatte col soffietto non bastava più a produrre l'apnea e neppure il

doppio bastava; ma bisognava prolungare la respirazione artificiale per un tempo quattro volte più lungo onde ottenere l'apnea.

Esamineremo con altre esperienze simili i risultati che ottenni facendo l'analisi del sangue; posso intanto affermare che la condizione dell'apnea non dipende dallo stato momentaneo dei gas del sangue: perchè questo può essere eguale e mancare l'apnea, quando non si riesca colla ventilazione polmonare a diminuire l'eccitabilità del centro respiratorio.

Onde convincersi che nell'apnea è depressa la eccitabilità del centro respiratorio basta guardare il tracciato 8. Esso è preso da un coniglio del peso di 1700 gr. al quale si era iniettato un gramma di cloralio nell'addome: quando fu addormentato si legò nella trachea un tubo a **T**, un ramo lo si mise in comunicazione con un timpano di Marey che scriveva sul cilindro i movimenti della corrente dell' aria respirata che passava nell'altro ramo aperto. Nel punto *A* si ferma il cilindro e si fanno

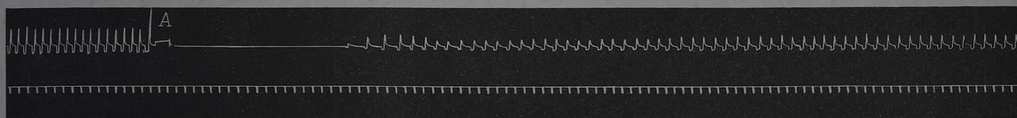


Fig. 8.

12 forti movimenti respiratori col soffietto e poi torna a mettersi in movimento il cilindro. Il respiro si ferma per 48″: ma i movimenti non tornano più all'altezza di prima, se non dopo un altro minuto dalla fine del presente tracciato. Il tempo è scritto ogni 2 secondi.

Che l'eccitabilità del centro respiratorio sia diminuita durante l'apnea, l'aveva dimostrato primieramente Rosenthal, quando trovò che l'eccitazione elettrica del moncone centrale del vago rimane senza effetto nell'apnea (1).

Dopo lo dimostrarono Kronecker e Marckwald irritando direttamente il centro respiratorio nell'apnea (2). L'azione dell'apnea si estende a tutto il sistema nervoso perchè la pupilla si restringe quando cessa il respiro, e la pressione nelle arterie diminuisce perchè si dilatano i vasi sanguigni, e Leube trovò che cessano le convulsioni prodotte dalla stricnina.

Knoll (3) aveva già veduto che per mezzo del cloroformio e dell'etere è più facile produrre l'apnea negli animali e che essa dura più lungamente, e lo stesso avevano trovato Kionka e Filehne (4) per mezzo della morfina, e quanto più intenso era l'avvelenamento tanto maggiore era l'apnea.

Anche nell'uomo succede una diminuzione nell'eccitabilità del centro respiratorio per effetto dell'apnea simile a quella che osservammo nel tracciato 7 preso su di un cane. Riferisco una esperienza fatta sopra di me (fig. 9). Dopo colazione alle 14

---

(1) " Archiv f. Phys. ", 1879, p. 593.
(2) " Arch. f. An. und Phys. ", 1867, p. 629.
(3) Knoll, " Akad Berichte, Wien ", 1876, p. 233.
(4) Filehne und Kionka, " Pflüger's Archiv ", 1896, p. 234.

mi seggo e applicato il pneumografo doppio sul torace all'altezza delle mammelle sto 15 minuti immobile, perchè il respiro diventi normale e regolare. Ad un certo punto un assistente mi dice di fare tre profonde inspirazioni. La pausa che succede dura solo 9''. Il tempo è scritto ogni 2 secondi. Dopo 1'15'' che feci la prima inspirazione profonda sono nuovamente avvertito che devo fare tre inspirazioni profonde. Questa volta l'apnea dura 16''. Dopo un tempo eguale al primo, ripeto tre profonde inspirazioni e l'apnea dura 22''. Faccio una quarta volta tre inspirazioni e l'apnea dura nuovamente 22'' e dopo continuando non cresce più ma rimane costante 22''.

Aspetto 15 minuti senza fare alcun esercizio di apnea, stando seduto perchè il centro respiratorio torni ad essere nelle condizioni di prima: facendo nuovamente tre inspirazioni il periodo di arresto è sempre di 20'' a 22''.

Delle esperienze simili le feci con eguale risultato sul meccanico del mio Laboratorio, Luigi Corino, d'anni 51, ma non mi riuscirono su altre persone e ricorderò fra queste l'inserviente Giorgio Mondo e il Dott. Aggazzotti, nei quali sono meno evidenti e spesso mancano completamente i fenomeni dell'apnea per tre ed anche per sei inspirazioni profonde.

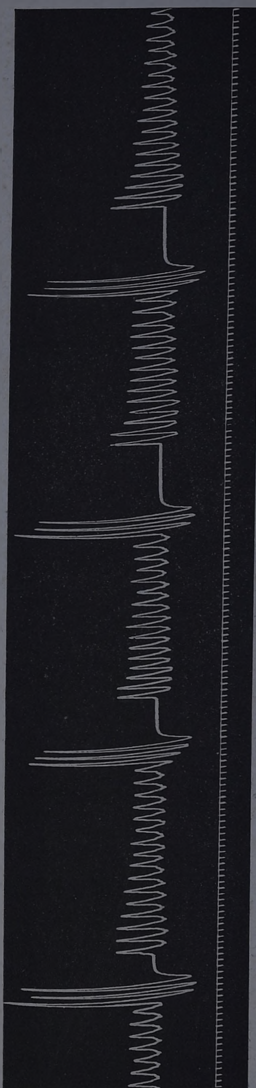


Fig. 9.

Malgrado queste eccezioni si può tuttavia considerare come una regola confermata nel cane e nel coniglio, che quando si produce per la prima volta l'apnea con un numero determinato di respirazioni, questa ha una durata minore che non abbia l'apnea successiva fatta con un numero eguale di respirazioni, e questa è più breve della terza.

Tali differenze si osservano solo se l'apnea viene fatta ad intervalli di tempo non troppo lunghi, e dipendono dalla diminuzione di eccitabilità che produce nel centro respiratorio ogni singola apnea, così che riprendendo la respirazione artificiale il centro respiratorio non ebbe ancora tempo a rimettersi completamente dal disturbo subìto nelle precedenti apnee.

Qualche volta succede di trovare delle persone nelle quali l'eccitabilità del centro respiratorio è così grande che invece di scemare la forza delle respirazioni dopo averne fatte alcune profonde invece aumenta.

Dei vari esempi che mi capitarono ne riferisco uno solo: Depaoli Maria è una donna robusta di 22 anni nella quale non è possibile produrre l'apnea con una serie di inspirazioni profonde. Si osserva anzi il fenomeno contrario; perchè quanto più durano le inspirazioni profonde e sono più numerose, altrettanto cresce dopo la forza

del respiro per effetto della fatica. In questa donna un arresto di 20″ dei movimenti respiratorî non produce alcun effetto, come si vede nel tracciato 10. Essa è appoggiata alla tavola imbottita nell'inclinazione di 45°. Con un pneumografo doppio sul torace stretto sopra le mammelle ed un altro sull'addome fissato all'altezza dell'ombellico. La linea superiore è quella del torace, la inferiore dell'addome. Le chiudo le narici comprimendole colle dita durante 20″, e si vede che non succede alcun mutamento nel torace e nel diaframma, e i movimenti respiratorî ricominciano inalterati colla medesima forza di prima. Ripeto una seconda volta l'esperienza con eguale assenza di reazione. Questa insensibilità del centro respiratorio ai mutamenti del sangue, apparve anche più evidente quando le feci respirare dell'anidride carbonica; ma di questo parlerò in una prossima memoria. Dirò solo che la respirazione in me si cambia in modo profondo per delle inalazioni di anidride carbonica, che in questa donna non producevano alcun effetto e questo dimostra che esistono delle differenze profonde nella eccitabilità del centro respiratorio.

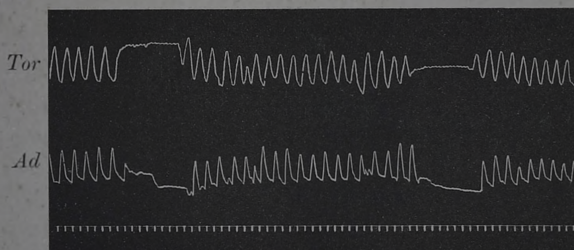


Fig. 10.

È noto per le ricerche di varî autori, e per quelle recenti di Aronson (1) che nei neonati non si riesce a produrre l'apnea e nei gatti anche una ventilazione che durasse cinque minuti non era capace di produrre una pausa del respiro. La spiegazione che diede Aronson di questo fatto non mi persuade; per comprendere questo stato refrattario del centro respiratorio ai mutamenti del sangue che succedono ad una forte ventilazione, a me pare molto più semplice di ammettere che le cellule del centro respiratorio funzionino per virtù propria e non si lascino influenzare da questi mutamenti dei gas del sangue.

Questo vale per uno stato di grande vitalità del centro nervoso, e specialmente negli animali neonati e molto giovani. Quando coi cambiamenti del respiro, facendo una ventilazione forte del polmone si riesce a produrre l'apnea, è segno che la vitalità non è più così grande, e che si può facilmente produrre una depressione nella eccitabilità delle cellule nervose. Ritornerò su questo argomento in una prossima memoria sulla fisiologia generale della respirazione; per ora mi basta mostrare che le persone nelle quali per mezzo di una serie di inspirazioni profonde non sono riu-

---

(1) H. Aronson, *Ueber Apnoe bei Kaltblütern und neugeborenen Säugethieren*, “ Arch. f. Phys. „ pag. 267.

scito a produrre l'apnea, erano anche insensibili alla diminuzione dell'ossigeno e ad un aumento dell'anidride carbonica nel sangue.

Un fenomeno simile lo si può osservare in modo molto più evidente nei cani leggermente curarizzati che hanno tutti i riflessi esagerati. Questo lo vediamo in questo cane della Fig. 11: In alto è scritta la respirazione toracica, in basso l'addominale; il tempo è segnato ogni 2''.

Tutte tre le volte che facciamo il respiro artificiàle aumenta la forza delle respirazioni, e poi queste vanno rapidamente decrescendo. L'aumento della forza è maggiore nel diaframma che non sia nel torace.

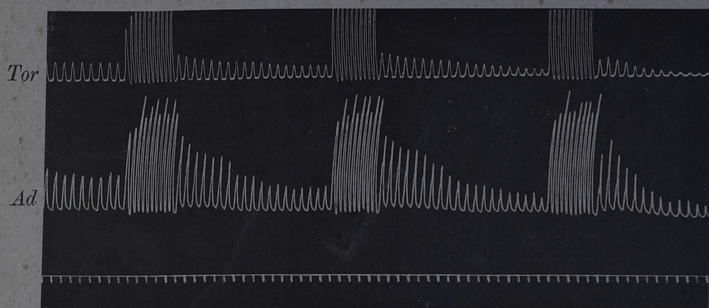


Fig. 11.

I tracciati riprodotti in questo capitolo mostrano quali siano le difficoltà che presentansi in questo studio per le variazioni individuali, e per i cambiamenti che succedono nella stessa persona in condizioni differenti. Quando però le esperienze siano limitate a delle persone che si conoscono bene e queste si studino nelle condizioni del determinismo sperimentale, le variazioni non sono punto di ostacolo, anzi costituiscono un mezzo efficace per l'analisi dell'apnea, perchè lavorando nelle stesse condizioni, i fenomeni sono costanti in ogni individuo e le variazioni individuali aiutano a conoscere meglio la natura dell'apnea.

§ 3.

Inspirazioni coll'ossigeno — l'anidride carbonica e l'idrogeno.

Facendo una inspirazione profonda coll'ossigeno non si trova un effetto diverso da quello che si produca facendo una inspirazione egualmente profonda coll'aria: e neppure respirando a lungo l'ossigeno si produce più rapidamente l'apnea di quanto succeda coll'aria atmosferica. Queste esperienze hanno una grande importanza per la dottrina dell'apnea, ed è stato Hoppe-Seyler il primo che abbia fatto notare come l'aumento dell'ossigeno nel sangue non abbia importanza nella produzione dell'apnea. Vi fu intorno a questo argomento un lungo dibattito che non è qui il luogo di prendere minutamente in esame perchè si trova riferito in quasi tutti i lavori sull'apnea.

Dirò solamente che le ultime ricerche di Fredericq (1) colle quali determinò la tensione dell'ossigeno nel sangue arterioso di cani che respiravano dei miscugli gassosi ricchi in ossigeno, permisero di troncare tale questione mostrando che l'aumento dell'ossigeno nel sangue ha pochissima influenza nella produzione dell'apnea. Infatti la tensione dell'ossigeno raggiunge il 70 % di un' atmosfera nel sangue di un cane il quale respira dell'ossigeno puro, senza che si produca l'apnea.

Venne così definitivamente abbandonata la dottrina di Pflüger il quale ammetteva nelle prime ricerche fatte per analizzare l'apnea, che nel sangue vi sia una provvista di sostanze facilmente ossidabili le quali producono la dispnea, e che devono essere continuamente distrutte dall'ossigeno. Quando si produce una lunga ventilazione dei polmoni, facciamo aumentare il contenuto dell'ossigeno libero nel plasma e nei tessuti e diminuisce, o si distrugge, questa provvista di sostanze facilmente ossidabili. In seguito a tale modificazione del sangue l'animale nell'apnea consuma meno ossigeno, o quasi punto, perchè non esistono più queste sostanze facilmente ossidabili; e solo lentamente tornano ad accumularsi. Ammesso che la mancanza di ossigeno fosse la causa dei movimenti respiratorî, Pflüger credeva di aver spiegato in questo modo l'apnea.

Anche Rosenthal (2) al quale dobbiamo la parola *apnea*, e che studiò profondamente questo fenomeno, credeva che il grado di attività del centro nervoso della respirazione si dispiegasse in ragione inversa del contenuto in ossigeno del sangue, e che succedesse l'apnea quando il sangue era saturo di ossigeno; ma queste dottrine insieme a quella di Hoppe-Seyler (3) che faceva dipendere l'apnea dalla stanchezza dei muscoli respiratorî non servono per spiegare l'apnea.

Per brevità non riproduco i tracciati delle esperienze che feci respirando l'ossigeno, non essendosi osservato alcuna differenza in raffronto coll'aria, tanto nelle persone nelle quali si produceva facilmente l'apnea, quanto in quelle nelle quali era più difficile e nelle altre in cui non si poteva ottenere.

Che l'ossigenazione più abbondante del sangue non sia il fattore dell'apnea era già risultato dalle esperienze di Thiry fin dal 1865, il quale era riuscito a produrre l'apnea con una mescolanza a parti eguali di aria e di idrogeno (4). Ma è stato Head (5) il fisiologo che recentemente ha studiato meglio la respirazione dei gas indifferenti e riuscì a produrre l'apnea nel coniglio, insufflando per mezzo di una pompa dell'idrogeno puro nei polmoni.

Esperienze simili possono anche farsi sull'uomo, come si vede nel tracciato 12. Mi servo di due cilindri della capacità di circa 50 litri, come quelli che si trovano nel commercio per trasportare l'ossigeno compresso a 10 atmosfere. Uno di questi cilindri è pieno di aria compressa a 2 atmosfere e l'altro è pieno di idrogeno a 2 atmosfere. Una maschera che serve a coprirmi la faccia è messa in comunicazione con un cilindro pieno di idrogeno compresso. La corrente di idrogeno è così forte

(1) " Centralblatt f. Physiologie ", 1894, p. 34.

(2) J. Rosenthal, *Altes und Neues über Athembewegungen*, " Biologisches Centralblatt ", I B., p. 121.

(3) Hoppe-Seiler, *Ueber die Ursache der Athembewegungen*, " Zeitschrift f. phys. Chemie ", 1879, III B., p. 105.

(4) Fredericq, *Dictionnaire de Physiologie* par Charles Richet, Tome I, 634.

(5) Head, *On the Regulation of Respiration*, " Journal of Physiology ", Vol. X, 1889, p. 40.

quando si apre la chiavetta, che sono sicuro di respirare solo idrogeno. Dopo fatta questa prima parte della esperienza nella quale si vede in *H* che l'apnea durò 16″, un poco meno di quanto per solito succeda in me dopo una inspirazione profonda, faccio una esperienza coll'aria contenuta in un cilindro eguale e compressa egualmente a 2 atmosfere. Adopero la medesima maschera e faccio una sola inspirazione mentre che passa una forte corrente d'aria, e non si vede in *A* una differenza notevole nella durata dell'apnea.

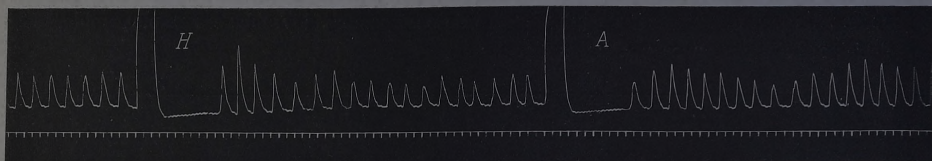


Fig. 12.

Il tracciato 13 è un' esperienza fatta sopra Giorgio Mondo, a digiuno, stando coricato, dopo che aveva dormito. Nel cilindro avevo fatto una mescolanza di aria compressa e di idrogeno in modo che l'analisi dava 7,3 $^0/_0$ di ossigeno. Dopo una

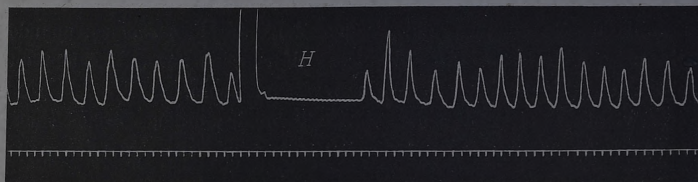


Fig. 13.

inspirazione profonda, l'arresto durò 26″. La curva è diversa da quella del tracciato 5 preso sulla medesima persona. Ma questa differenza l' attribuisco alla sonnolenza nella quale trovavasi Giorgio Mondo e la medesima curva si ottiene talvolta anche se respira l'aria normale.

Se però invece dell'aria atmosferica facciamo una inspirazione con dell'anidride carbonica, anche se questa trovasi mescolata a molt'aria, succede un mutamento notevole nel respiro. Analizzerò meglio queste esperienze con un tracciato fatto sopra me stesso.

Nella fig. 14 faccio una inspirazione di anidride carbonica servendomi della stessa maschera che aveva servito per l'idrogeno e per l'aria. Un assistente, nel punto segnato CO_2, mentre stavo compiendo una inspirazione, fa passare una forte corrente di anidride carbonica dentro la maschera; succede un leggero arresto e dopo l'inspirazione procede senza essere molto profonda.

Eccetto il sapore acido dell'anidride carbonica, durante l'inspirazione e l'espirazione successiva, non provai alcuna sensazione. Anche nella prima inspirazione che feci dopo coll'aria normale non sentii nulla di variato dentro di me: ma nella seconda

si manifestò una leggera ambascia, sentii che diventava più forte il bisogno di respirare e anche nel capo ebbi una impressione di molestia, come di una fugace sensazione di vertigine e di ronzìo nelle orecchie. Il tempo è segnato ogni 2 secondi. Il ritardo di oltre 10 secondi nella sensazione soggettiva, è dovuto non solo al tempo che occorre perchè il sangue più ricco di ossigeno arrivi al midollo ed al cervello, per questo basterebbero due o tre secondi, ma i 10 secondi sono necessarî perchè si accumuli l'anidride carbonica nelle cellule del midollo. È dunque piuttosto la funzione del lavaggio e della ripulitura che è impedita e il CO_2 non agisce avvelenando colla sua penetrazione, che in tale caso sembra dovrebbe essere più rapido, l'effetto della sua presenza nel sangue.

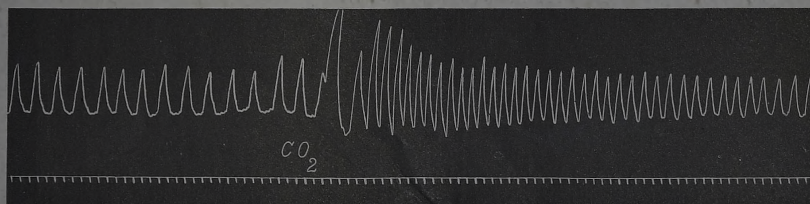


Fig. 14.

Quanto alla durata così lunga dell'azione dell'anidride carbonica, quando certamente l'aria nei polmoni ed i gas del sangue ritornarono normali, è una questione che studierò con maggiore attenzione in un prossimo lavoro.

Nell'inserviente Giorgio Mondo l'anidride carbonica produce il medesimo effetto. Il tracciato 15 è un' esperienza fatta scrivendo la respirazione toracica nella quale

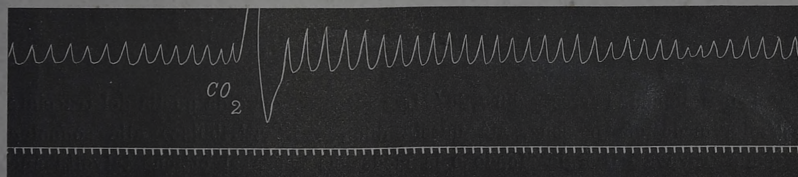


Fig. 15.

l'anidride carbonica viene inspirata insieme a molt' aria, perchè la maschera è tenuta lontana quasi 5 centimetri dalla faccia. Vi fu una sola inspirazione fatta colla mescolanza di aria ed anidride carbonica, ma l'effetto è grande: non solo manca l'apnea che prima mi ero assicurato che producevasi con una inspirazione egualmente profonda coll'aria e che vedemmo prodursi anche coll'idrogeno nella Fig. 13; ma i movimenti del respiro, rinforzatisi, impiegano un tempo lungo prima di tornare allo stato primitivo.

Tali esperienze avendo mostrato che nell'apnea si produce una diminuzione della eccitabilità del centro respiratorio e le osservazioni fatte coll'idrogeno avendo provato che l'apnea non dipende da un aumento di ossidazione del sangue, resta un solo

fatto che noi dobbiamo considerare come causa dell'apnea ed è la diminuzione dell'anidride carbonica nel sangue.

Avendo io dato il nome di *acapnia* alla diminuzione dell'anidride carbonica nel sangue ed ai fenomeni che essa produce, devo considerare come una forma dell'acapnia l'arresto del respiro e i fenomeni che si producono nell'organismo, quando per mezzo di una ventilazione più attiva dei polmoni scema nel sangue l'anidride carbonica.

§ 4.

Analisi dei gas del sangue nell'apnea.

La dottrina dell'apnea si fonda in parte sulle analisi del sangue apnoico fatte da Pflüger (1) e da Ewald (2), e i risultati delle loro ricerche sono noti. Augusto Ewald trovò che nell'apnea il contenuto di ossigeno nel sangue arterioso è aumentato fino quasi alla sua completa saturazione, mentre che è molto diminuito il contenuto di anidride carbonica.

Ho voluto ripetere le analisi del sangue arterioso e mi servii a tale scopo dell'apparecchio di Barcroft e Haldane (3), il quale permette di fare analisi esatte dei gas del sangue con delle quantità molto più piccole di sangue di quelle che si adoperavano prima per simili studi.

Ad un cane da pastore del peso di circa 10 chilogrammi iniettiamo alle ore 15.5′ 4 grammi di soluzione di cloralio nella cavità dell'addome per renderlo più tranquillo.

Ore 15.55 prendiamo 1 cc. di sangue dalla carotide destra. Vediamo che il sangue è meno rosso del normale

$$O_2 = 16.65\ \% \qquad CO_2 = 39.50\ \%$$

Ore 16.7 si fa agire il soffietto per 35″ fino a che si produce l'apnea, e si prende un cc. a cominciare da 15″ fino alla fine del respiro artificiale

$$O_2 = 20.1\ \% \qquad CO_2 = 27.35\ \%.$$

La quantità di anidride carbonica contenuta nel sangue apnoico di questo cane è molto maggiore che non siasi trovato nelle ricerche di Ewald, il quale in alcune analisi trovò appena la sesta parte di anidride carbonica nel sangue arterioso durante l'apnea, essendo scese da 35.1 a 6.5 %. La quantità maggiore di anidride carbonica da me trovata dipende dal tempo molto più breve che ha durato la ventilazione; perchè la ventilazione durava nelle esperienze di Ewald mai meno di 15 minuti. In questo cane avevo prodotto il sonno per mezzo del cloralio e anche questo contribuisce a rendere maggiore la quantità di anidride carbonica.

---

(1) E. Pflüger, *Ueber die Ursache der Athembewegungen, sowie der Dyspnöe und Apnöe*, “ Arch. f. d. g. Physiol. „, I Bd., 1868, p. 101.

(2) August Ewald, *Zur Kenntniss der Apnöe*, “ Arch. f. d. g. Physiologie „, VII B., 575, 1873.

(3) Barcroft and J. S. Haldane, *A method of estimating the oxygen and carbonic acid in small quantities of blood*, “ Journal of Physiology „, Vol. XXVIII, p. 232.

Nella esperienza della Fig. 16 appare evidente che l'apnea non si produce quando i gas del sangue hanno raggiunto un valore determinato: ma quando invece essi modificarono la eccitabilità del centro respiratorio in modo tale di depressione da produrre l'apnea. Si tratta di un cane nel quale ho fatto l'analisi del sangue arterioso preso nella carotide in due condizioni differenti di eccitabilità procurando di ottenere colla respirazione per mezzo del soffietto le medesime variazioni nei gas del sangue.

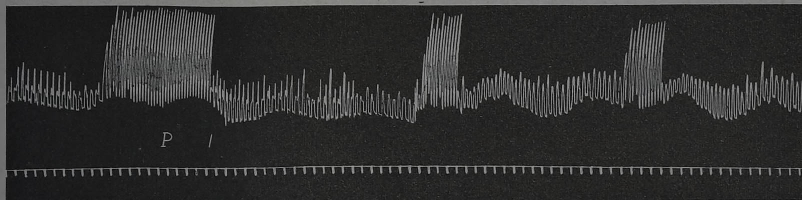


Fig. 16.

Per rendere più eccitabile il midollo amministro all'animale 5 cc. di una soluzione di curare, del quale 0.2 bastano per paralizzare una rana, il cane pesa circa 9400 gr. Quando l'animale è paralizzato quasi completamente e funziona solo più il diaframma, mi assicuro che non può ottenersi l'apnea nel modo ordinario. Nel punto segnato P e fino nel segno ↓ prendo il sangue che analizzo:

$$O_2 = 16.91\ \% \qquad CO_2 = 22.44\ \%.$$

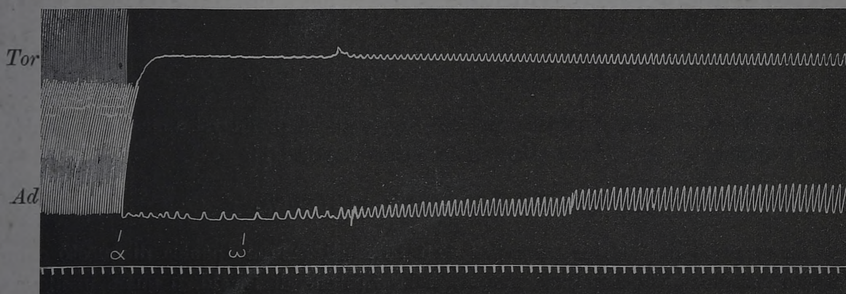


Fig. 17.

È dunque un sangue che ha i caratteri dell'apnoico, e sebbene contenga meno ossigeno e meno anidride carbonica del sangue precedente, che ho riferito per raffronto, non si riesce a produrre l'apnea.

Aspetto che sia passata l'azione del curare e dopo un'ora somministro ripetutamente quattro schizzetti che contengono ciascuno $^1/_2$ gr. cloralio. Diminuita a questo modo la eccitabilità del midollo compare l'apnea quando si fa la respirazione artificiale. La Fig. 17 rappresenta la continuazione della esperienza, in alto è scritta la respirazione toracica, in basso l'addominale: poi viene il tracciato del tempo scritto ogni 2 secondi.

Quando è finita la respirazione artificiale che continuai per un tempo quasi eguale, prendo dalla carotide un altro campione di sangue da α in ω.

L'analisi diede

$$O_2 = 17.59\ \% \qquad CO_2 = 22.94\ \%.$$

La quantità del CO_2 era dunque quasi eguale a quella dell'esperienza precedente e poco superiore l'ossigeno, ma questa volta si produsse l'apnea, mentre è mancata nell'altra.

§ 5.

Influenza della posizione del corpo sulla durata dell'apnea.

È noto che il respiro ed il polso cambiano la loro frequenza secondo le posizioni del corpo. Se studiamo la durata dell'apnea stando in piedi, o coricati, osservasi una differenza; nella posizione eretta dobbiamo fare uno sforzo e la contrazione dei muscoli ci stanca: ma il fenomeno è più complesso. Esaminerò meglio in un prossimo lavoro come varii il respiro nelle varie posizioni del corpo, per ora mi limito a dire che l'apnea dura meno nella posizione orizzontale, che nella posizione verticale. In queste esperienze, come nelle precedenti, le persone per non affaticarsi si appoggiavano contro il letto inclinato a 45°; e questo poteva facilmente mettersi in posizione orizzontale senza che la persona si movesse, perchè la tavola era fissa con due perni intorno ai quali poteva girare facilmente prendendo l'inclinazione da noi voluta.

Nell'inserviente Giorgio Mondo stando in posizione orizzontale l'apnea prodotta da quattro inspirazioni profonde durava circa 18 secondi: mentre che per un egual numero di inspirazioni profonde fatte stando inclinato a 45° l'apnea durava in media 24 secondi. Riferisco per maggiore esattezza le cifre di una serie di simili esperienze.

Posizione orizzontale. Fa quattro profonde inspirazioni: durata dell'apnea 17″. Dopo 10 minuti fa altre quattro inspirazioni: durata 20″ e dopo altri 10 minuti durata 17″.

Mettiamo Giorgio Mondo nella posizione inclinata a 45° girando la tavola, sulla quale è coricato. Facendo quattro inspirazioni egualmente profonde e alla medesima distanza l'una apnea dall'altra, otteniamo i seguenti valori 22″, 24″, 25″.

Nel Dott. Marro una serie di esperienze eguali diede un risultato analogo. Stando orizzontale e facendo quattro inspirazioni profonde, in lui si produce un'apnea più lunga che nell'inserviente Giorgio Mondo; ecco i risultati di due serie.

Posizione orizzontale. Durata dell'apnea in tre osservazioni fatte l'una dopo l'altra alla distanza di 10 minuti: 30″, 25″, 25″.

Lo si mette nella posizione di 45°, girando la tavola colla materassa. Fa nuovamente una serie di tre osservazioni alla distanza di 10 minuti, con quattro inspirazioni profonde per ciascuna, la durata dell'apnea è maggiore, perchè l'arresto del respiro dura 33″, 34″, 35″. Dice che sente la vertigine più forte che non provasse nella posizione orizzontale, e che compare prima, cioè a 14″ e 15″ dopo la prima inspirazione profonda, mentre che nella posizione orizzontale la vertigine per anemia cerebrale compariva dopo 16″ a 17″ ed era più debole.

Facendo queste esperienze ci eravamo messi davanti ad un grande orologio a pendolo che segnava i secondi, così che potevasi vedere il tempo. Eguali esperienze fatte sopra di me ed altre persone diedero i medesimi risultati.

In un prossimo lavoro dimostrerò che la quantità d'aria misurata non cambia se facciamo una inspirazione profonda stando coricati, o stando nella posizione di 45°. Le differenze che osservammo ora dipendono dai mutamenti che succedono nella circolazione del sangue per effetto delle inspirazioni profonde.

§ 6.

La pressione del sangue nell'apnea.

Studiando nell'uomo l'apnea collo sfigmomanometro si vede che la pressione del sangue diminuisce.

La fig. 18 è un'esperienza fatta sul Dott. Colombo. L'altezza delle pulsazioni comincia già a diminuire durante le 8 inspirazioni profonde e diventa minore nell'apnea

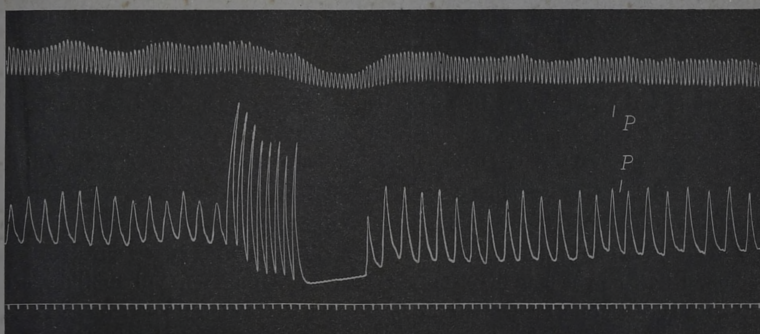


Fig. 18.

per crescere durante le prime inspirazioni. Le ondulazioni di Hering e Traube che prima erano bene evidenti scompaiono. La pressione era 11 cent. di mercurio.

Sopra di me (fig. 19) appare meno evidente la diminuzione nella forza del polso, ma pure è notevole la diminuzione della pressione sanguigna durante l'apnea, che prima era uguale a 12 cm. di mercurio.

Qualche volta, come si vede in questo tracciato preso su me stesso collo sfigmomanometro, vi è un aumento successivo della pressione sanguigna, il quale corrisponde al periodo dell'incipiente asfissia, quando sono anche più forti le respirazioni.

La diminuzione della pressione sanguigna durante l'apnea e il successivo aumento, quando ricominciano i moti respiratori, si può vedere meglio nel tracciato preso sopra di un cane (fig. 20).

In un cane del peso di 10.500 gr., al quale si è fatta la tracheotomia, si scrive la pressione del sangue per mezzo di un manometro a mercurio messo nella arteria

femorale. Un pneumografo di Marey applicato sul torace trasmette i movimenti della respirazione ad un timpano a leva. Le curve sono rovesciate, cioè, contrariamente a tutte le altre riprodotte prima, la linea scende nella inspirazione e sale nella espirazione. La pressione oscilla fra 12 e 14 centimetri di mercurio nel principio del tracciato. Devo avvertire che fu trattenuta la penna del timpano che scriveva il respiro perchè non toccasse la curva della pressione, così che le inspirazioni non furono

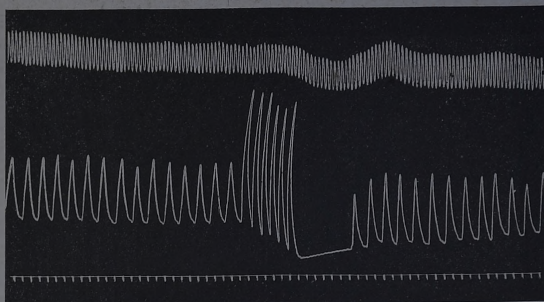


Fig. 19.

scritte in tutta la loro escursione, dal punto dovè comincia la respirazione col soffietto fino dove finisce. La pressione si abbassa notevolmente durante la respirazione artificiale. Appena questa cessa, sale la pressione sanguigna. La frequenza del polso è maggiore durante l'apnea, ma di poco. Quando la pressione ha raggiunto e superato il valore primitivo non è ancora ricominciato il respiro.

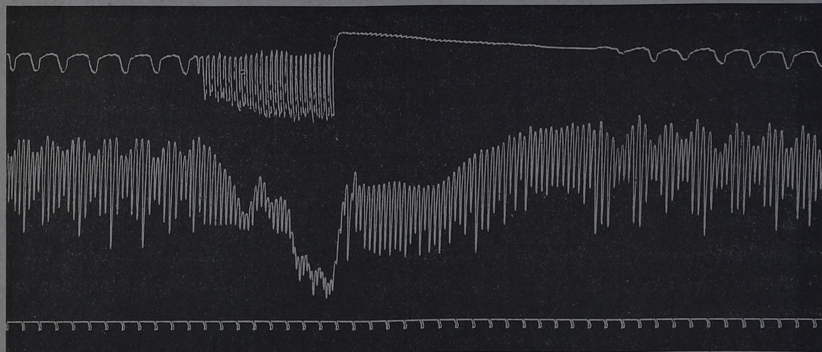


Fig. 20.

Finita l'apnea il torace si porta in una posizione fortemente espiratoria. Anche nell'uomo vi è questa diminuzione di attività del centro respiratorio, come abbiamo detto in principio, così che il torace prende una posizione espiratoria più pronunciata. Tale depressione del torace la vediamo in quasi tutti i tracciati precedenti ed è un segno che l'attività del centro respiratorio è scemata nell'apnea. Ma si vede pure nei

tracciati che la tonicità si ristabilisce rapidamente e torna normale la condizione di riposo dei muscoli del torace e quella del diaframma.

Riferisco ancora una esperienza fatta sul coniglio. La pressione sanguigna nella carotide era 13 cm. di mercurio nel principio del tracciato 21. L'animale aveva una cannula nella trachea a tre vie, un tubo a T, da una parte vi era un timpano a leva di Marey il quale scriveva la corrente dell'aria inspirata ed espirata come si vede nella linea superiore.

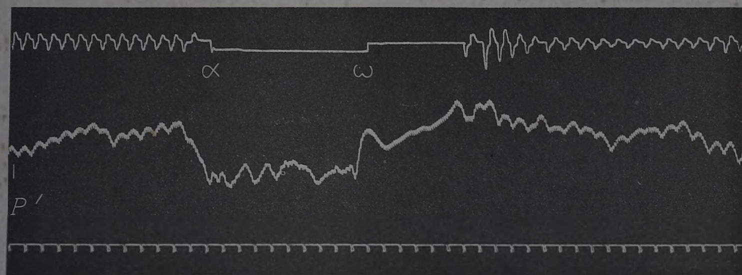


Fig. 21.

Al coniglio si era iniettato 1 gr. di cloralio nell'addome. Quando si faceva la respirazione col soffietto da α in ω dovevamo chiudere comprimendolo il tubo di gomma che metteva la cannula della trachea in comunicazione col timpano a leva per non guastare la sua membrana coi colpi del soffietto.

La pressione scende di oltre 2 centimetri durante la respirazione artificiale e cresce rapidamente appena cessa il movimento del soffietto. Durante l'apnea cresce ancora e supera il livello che aveva prima. È questo un fatto costante il quale corrisponde al periodo asfittico che osservasi nell'apnea per la forte depressione nella eccitabilità del centro respiratorio. Tale aumento lo osservai in modo costante, così che può dirsi che tanto nell'uomo, quanto negli animali, vi è una contrazione dei vasi che precede ed accompagna le prime inspirazioni quando cessa l'apnea.

Questo almeno lo verificai sempre, quando cessa l'apnea nei casi in cui le respirazioni sono più profonde; e dopo lentamente la pressione torna al valore di prima, mentre pure le respirazioni vanno prendendo l'aspetto normale.

Mostrerò in una prossima memoria come un rapido abbassamento della pressione sanguigna possa arrestare i movimenti del respiro. Nei casi qui esposti non credo che tale mutamento della circolazione fosse da solo capace di produrre l'apnea; ma l'abbassamento della pressione del sangue che precede l'apnea in modo costante, è certo un fattore non trascurabile della medesima. La diminuita eccitabilità del centro respiratorio da cui dipende l'arresto del respiro nell'apnea si produce più facilmente, se insieme all'acapnia vi è una incipiente anemia del centro respiratorio.

